

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-330584
(43)Date of publication of application : 19.12.1995

(51)Int.CI. A61K 9/08
A61K 9/20
A61K 31/12
A61K 31/205
// (A61K 31/205
A61K 31:12)

(21)Application number : 06-126638 (71)Applicant : TAISHO PHARMACEUT CO LTD
(22)Date of filing : 08.06.1994 (72)Inventor : OSADA KAZUSANE
TSUNODA KENJI

(54) FATIGUE AMELIORANT

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a fatigue ameliorant which contains ubiquinone and carnitine as active ingredients, accelerates the oxidative phosphorylation in mitochondria, and smoothens the ATP production, thus is useful in therapy and prophylaxis for diseases accompanied by fatigue.

CONSTITUTION: This medicinal preparation contains ubiquinone and carnitine as active ingredients. The dose of ubiquinone is preferably 50--5,000 μ g/day/ normal adult, while carnitine is 0.25-100-mg/day/normal adult. Additionally, the formulation ratio is preferably 5-20 pts.wt. of carnitine per 1 pt.wt. of ubiquinone. Addition of watersoluble vitamins such as biotin or pantothenic acid is recommended for ensuring the effect of the preparation.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 22.05.2001

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 30.04.2003

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-330584

(43)公開日 平成7年(1995)12月19日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	9/08	E		
	9/20	B		
	31/12	ADD	9455-4C	
// (A 6 1 K	31/205		9455-4C	

審査請求 未請求 請求項の数1 O L (全5頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平6-126638	(71)出願人 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
(22)出願日 平成6年(1994)6月8日	(72)発明者 長田 和実 東京都豊島区高田3丁目24番地1号 大正 製薬株式会社内
	(72)発明者 角田 健司 東京都豊島区高田3丁目24番地1号 大正 製薬株式会社内
	(74)代理人 弁理士 北川 富造

(54)【発明の名称】 疲労改善剤

(57)【要約】

【目的】 ATP産生、ミトコンドリア酵素活性の上昇作用による効果的かつ安全な疲労改善および予防剤の開発を目的とする。

【構成】 ユビキノン、カルニチンを有効成分として含有することを特徴とする疲労改善剤。

1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】ユビキノン、およびカルニチンを有効成分として含有することを特徴とする疲労改善剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、疲労改善剤に関する。更に詳しくは、ユビキノン、およびカルニチンを有効成分として含有することを特徴とする疲労改善剤に関する。

【0002】

【従来の技術】ユビキノンは一般に、末梢血管改善薬、代謝改善薬として用いられ、心臓保護作用や心筋ミトコンドリアのATP合成賦活や心機能の改善などの効果が確認されている。他に特開昭62-59208号公報では組織代謝活性のあるユビキノンと酵母エキス含有製剤、特開昭52-99220号公報では重症筋無力症の症状の改善、特開昭52-99222号公報では赤血球増加など、多くの開示がある。

【0003】カルニチンは一般に、胃液分泌促進作用、胃蠕動運動促進作用等、胃腸症状の改善に用いられる。

【0004】他に、特開昭57-126421号公報では食欲不振の改善、特開昭59-98018号公報では老化治療剤、特開昭59-130213号公報では抗腫瘍剤の成分として開示がある。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】従来、疲労回復ビタミン剤としてはビタミンB₁（誘導体を含む）、B₂、ニコチン酸、パントテン酸等が用いられてきた。これらはいずれもTCA回路の反応に関連する補酵素または配合群である。

【0006】その結果、これらのビタミン群は効率よくATPを产生し、また間接的に乳酸の代謝を促すとされる。

【0007】ATPの产生は、解糖過程及び酸化的リン酸化に基づくものであるが、ミトコンドリアレベルでのエネルギー产生においては酸素の利用がユビキノンの存在に依存するものであることもまた考慮に入れるべきである。

【0008】今のところユビキノンは上述の如く、代謝改善やATP産生の目的で使用されているものの、心筋に限定されており、乾燥酵母エキスの様な粗な材料を多量に混じなければ効果が認められず、またその効果も十分なものであるという証拠はなかった。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、ユビキノンをカルニチン（L体、d-L体、共に使用可能である。）と組み合わせることにより、ユビキノンの吸収はもとより、ユビキノンによって行われる代謝的及びエネルギー的活性に対すると同様に、連続筋肉疲労時における疲労防御能においてさえも驚くべきことに相乗効果を

もたらすことを見だし、更にこの知見に基づき本発明を完成した。

【0010】すなわち、本発明は、ユビキノン、およびカルニチンを有効成分として含有することを特徴とする疲労改善剤である。

【0011】事実、ユビキノンとカルニチンに見られる驚くべき相乗効果は、連続強制運動によるミトコンドリア内酵素活性の上昇と、強制運動前後において³¹P-NMRにより生体中のリン分子の動態の変化を測定することにより、明示されたものである。これらのパラメータはともに肉体疲労の改善能を示すものである。

【0012】それゆえ、ユビキノンとカルニチンの組み合わせによる医薬組成物によって、従来から知られているデータに基づいては予期できぬ程の微量で、単一成分の単純な加算からはどのようにして得ることのできない相乗効果によって、予期されない薬理学的及び治療学的效果を得ることができた。

【0013】本発明に於て、ユビキノンの有効投与量は、健康成人一日50μg-50000μgである。またカルニチンでは健康成人一日0.25mg-100mg、である。各成分の配合比率はユビキノン1重量部に対し、カルニチン5-20重量部の範囲で有効である。効果をより確実なものにするための佐薬としてはビオチン、パントテン酸、チアミン、ニコチン酸、などの水溶性ビタミンが挙げられる。

【0014】本発明の有効成分である疲労改善剤組成物は、そのままあるいは必要に応じて他の公知の添加剤、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、抗酸化剤、コーティング剤、着色剤、橋味橋臭剤、界面活性剤、可塑剤などを混合して常法により、顆粒剤、散剤、カプセル剤、錠剤、ドライシロップ剤、液剤などの経口製剤とすることができる。

【0015】賦形剤としては、たとえばマンニトール、キシリトール、ソルビトール、ブドウ糖、白糖、乳糖、結晶セルロース、結晶セルロース・カルボキシメチルセルロースナトリウム、りん酸水素カルシウム、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、パレイショデンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、デキストリン、α-シクロデキストリン、β-シクロデキストリン、カルボキシビニルポリマー、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、メタケイ酸アルミニ酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、中鎖脂肪酸トリグリセリドなどが挙げられる。

【0016】崩壊剤としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム・A型（アクチゾル）、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピル starch、部分アルファー化デンプンなどが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0017】結合剤としては、たとえばメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニールピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、エチルセルロース、ポリビニアルコール、ブルラン、アルファー化デンブン、寒天、タラガント、アルギン酸ナトリウムアルギン酸プロピレングリコールエステルなどが挙げられる。

【0018】滑沢剤としては、たとえばステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ポリオキシル、セタノール、タルク、硬化油、ショ糖脂肪酸エステル、ジメチルポリシロキサン、マイクロクリスタリンワックス、ミツロウ、サラシミツロウなどが挙げられる。

【0019】抗酸化剤としては、たとえばジブチルヒドロキシトルエン(BHT)、没食子酸プロピル、ブチルヒドロキシアニソール(BHA)、 α -トコフェロール、クエン酸などが挙げられる。

【0020】コーティング剤としては、たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット、メタアクリル酸コポリマー、セルロースアセートトリメリテート(CAT)、ポリビニルアセートフタレート、セラックなどが挙げられる。

【0021】着色剤としては、たとえばタル色素、酸化チタンなどが挙げられる。

【0022】矯味矯臭剤としては、クエン酸、アジピン酸、アスコルビン酸、メントールなどが挙げられる。

【0023】界面活性剤としては、たとえばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ポリソルベート類、ラウリル硫酸ナトリウム、マクロゴール類、ショ糖脂肪酸エステルなどが挙げられる。

【0024】可塑剤としては、クエン酸トリエチル、トリアセチン、セタノールなどが挙げられる。

【0025】ドリンク剤の場合、必要に応じて他の生理活性成分、ミネラル、ビタミン、ホルモン、栄養成分、香料などを混合することにより、嗜好性をもたせることもできる。

【0026】これらの医薬品として、許容される添加物はいずれも、一般的に製剤に用いられるものが使用できる。

【0027】本発明のユビキノン製剤は、肉体疲労、及

び精神疲労に対し予防的または治療的に用いられる。

【0028】

【発明の効果】ユビキノン、カルニチン、は、体内特にミトコンドリア内の酸化的リン酸化を促進し、ATP産生を円滑にする作用があり、その結果疲労に伴う諸疾患の治療及びその発生の予防、発生後の回復促進などに効果がある。

【0029】

【実施例】以下実施例及び試験例を挙げ、本発明を具体的に説明する。

【0030】実施例1

(処方例)

ユビキノン	0.5 g
カルニチン	50 g
ビオチン	50 g
硬化油	180 g
乳糖	500 g
ゼラチン	5 g
L-メントール	15 g
軽質無水ケイ酸	5 g

上記の処方例の比率でビオチン、カルニチン、ユビキノンに硬化油およびL-メントールを混合し、造粒機にて攪拌下加熱造粒した。冷却後、粒度500μ以下に分離し、次いで軽質無水ケイ酸を加え、混合し分包(1.0 g)して顆粒剤を得た。

【0031】実施例2

(処方例)以下の薬剤を混合蒸溜水に溶解し、液剤とする。

【0032】1本(50ml中)

ユビキノン	50 μg
塩化カルニチン	50 mg
パントテン酸Na	50 mg
タウリン	1500 mg
ニコチン酸アミド	30 mg
ビタミンB ₁	5 mg
ビタミンB ₂	5 mg
ビタミンB ₆	5 mg
人参	600 mg
鹿茸	10 mg
40 枸杞子	200 mg
牛黃	1 mg
ローヤルゼリー	100 mg
無水カフェイン	50 mg

実施例3

ドリンク剤(100ml中)処方	
タウリン	1000 mg
ニコチン酸アミド	30 mg
ビタミンB ₁	5 mg
ビタミンB ₂	5 mg
50 ビタミンB ₆	5 mg

5

ニコチニン酸アミド 20 mg

に常法により固形脂でマイクロカプセル化したユビキノン、パンテチンをそれぞれ1mg/d1および10mg/d1になるように添加し、塩化カルニチンはそのまま50mg添加し、蒸溜水にて最終的に100mlになる様にドリンク剤を調製した。

【0033】実施例4

ユビキノン500μg、d,L-塩化カルニチン5.5mg、ビオチン50mg

ビタミンC50mgに加え、賦形剤としてD-マンニトール299mg、乳糖100mg、結晶セルロース20mg、結合剤としてヒドロキシプロビルセルロース50mg、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム30mgを加え、混合し、打錠した。1錠600mgとした。

【0034】試験例1

ウイスター系雄性ラット20頭を用い以下の実験を行った。

【0035】実験時の体重は250-300gであった。食餌はトレッドミルによる強制運動実験開始1週間前までは、通常のコマーシャルダイエットと水を自由摂取させた。その後、ラットを4群に分け、対照群はそのままコマーシャルダイエットを与え、C群は5mg/kg/dayのd,L-カルニチンを、Q群では0.5mg/kg/dayのユビキノンを、またQC群では両方をコマーシャルダイエットと共に摂取させた。

【0036】1分間の安静時に続き、100m/分で3分間走行過労状態に至らせた。

【0037】運動終了後5分間を回復期とした。実験開始時より、動物用MRIを用い、1分毎に右後脚の腓腹筋の³¹P NMRスペクトルを採った(図1)。

【0038】左のピークから無機リン酸(Pi)、クレアチニンリン酸(PCr)、残りの3つのピークがATPである。この図から得られる情報は筋肉中のATPの量と、クレアチニンリン酸に対する無機リン酸のピークのケミカルシフト値より筋肉中のpHが求められる。

【0039】(結果)対照群、C群、Q群、QC群、における、筋肉中pHとATP量の経時的变化を図2、図3に示した。。

6

【0040】ATPの生成、血中pHの安定性の両パラメーター共、CQ群において有意な相乗効果が認められた。またC群Q群においても改善の傾向が見られた。これらの結果より、ユビキノン、カルニチンの同時摂取により、既存データでは予知されないATP産生、抗アシドーシス効果があることが示され、疲労回復に有効である事が明らかになった。

【0041】試験例2

ウイスター系雄性ラット20頭を用い以下の実験を行った。実験時の体重は250-300gであった。ラットを4群に分け、対照群はそのままコマーシャルダイエットを与え、C群は5mg/kg/dayのd,L-カルニチンを、Q群では0.5mg/kg/dayのユビキノンを、またQC群では両方をコマーシャルダイエットと共に摂取させると同時にトレッドミルによる強制運動を日に120分、40m/minの条件で10日間行った。

【0042】実験開始後20日後に屠殺し、腓腹筋を分離し、ホモジナイズした後に分画遠心分離に供してミトコンドリアを分離した。Osca等の方法に従い、分光光度計でミトコンドリアの酵素活性であるサイトレートシンセターゼを測定した。

【0043】(結果)対照群、C群、Q群、CQ群、における、酵素活性を運動開始前後で比較した。

【0044】その結果、運動開始10日後にはQ群、CQ群において有意な酵素活性の上昇がみられたがC群、対照群ではわずかな上昇がみられたにすぎなかつた。またCQ群の驚くべき活性上昇は、C群、Q群の単純な加算から予測される結果を大幅に上回るものであった(図4)。

【図面の簡単な説明】

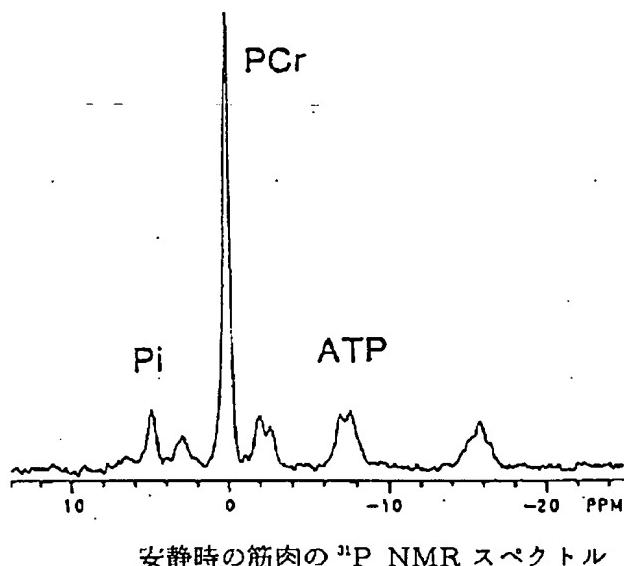
【図1】安静時の³¹P NMRスペクトルを示す。。

【図2】横軸に時間、縦軸に細胞内pHを示した。

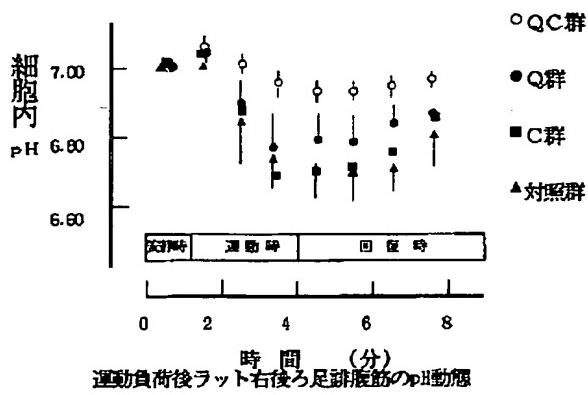
【図3】横軸に時間、縦軸に総ATP量(3つのATPピークの総和)の相対値変化を示した(安静時を1.0とした)。

【図4】横軸に実験群の種類、縦軸に酵素活性を示した。

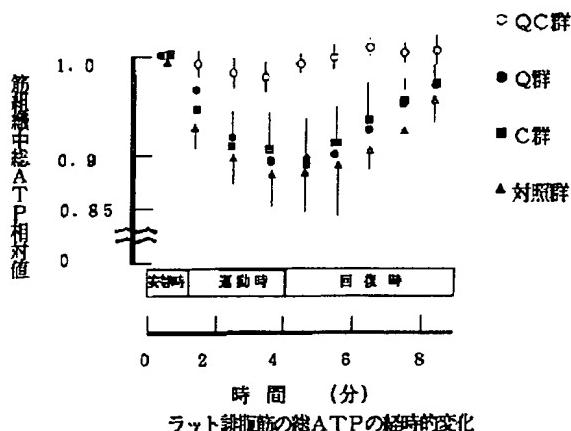
【図1】

安静時の筋肉の ^{31}P NMRスペクトル

【図2】



【図3】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6

識別記号

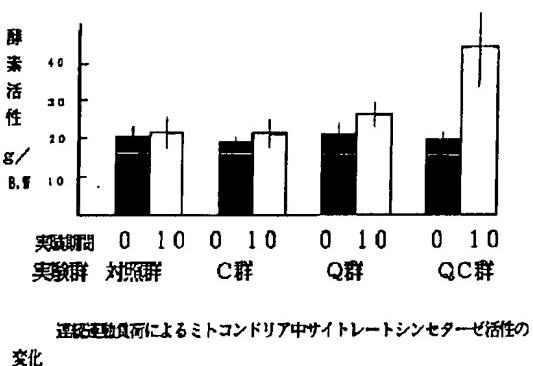
府内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 K 31:12)

【図4】



運動負荷によるミトコンドリア中サイトレートシンセターゼ活性の変化